

分 类 号: R541.4

单位代码: 10183

研究生学号: 201673T001

密 级: 公开



# 吉 林 大 学

## 硕士学位论文

(学术学位)

中老年人骨量减低与动脉硬化的相关性研究  
Correlation between bone mass loss and arteriosclerosis in  
middle-aged and elderly people

作者姓名: 张冬青

专 业: 内科学

研究方向: 心血管内科

指导教师: 张尉华 教授

培养单位: 吉林大学白求恩第一医院

2022 年 11 月

中老年人骨量减低与动脉硬化的相关性研究  
Correlation between bone mass loss and arteriosclerosis  
in middle-aged and elderly people

作者姓名：张冬青

专业名称：内科学

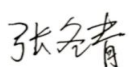
指导教师：张尉华 教授

学位类别：医学硕士

答辩日期：2022 年 11 月 25 日

## 吉林大学硕士学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交学位论文，是本人在指导教师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：

日期：2022 年 11 月 23 日

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解吉林大学有关保留、使用学位论文的规定，同意吉林大学保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权吉林大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文级别：☒ 硕士      ☐ 博士

学科专业：内科学

论文题目：中老年人骨量减低与动脉硬化的相关性研究

作者签名：张铭青

指导教师签名：张华

2022 年 11 月 23 日

## 中文摘要

### 中老年人骨量减低与动脉硬化的相关性研究

#### 目的:

本研究通过分析临床样本探讨中老年人骨量减低与动脉硬化的关系,旨在为寻找新的有效预防动脉硬化的方法奠定基础。

#### 方法:

从到我院就诊的患者当中随机抽取 55 岁-89 岁的就诊者,排除影响骨量代谢疾病和服用影响骨代谢药物史,共选取 204 例骨质疏松和骨量减低的患者作为研究对象,其中骨质疏松患者为 164 例,骨量减低患者为 40 例。所有研究数据均由独立 2 人使用 EXCEL 表格进行录入。分析中老年骨量减低与动脉硬化的相关性,并运用 SPSS 22.0 统计分析软件进行单因素分析和 Logistic 回归分析。

#### 结果:

骨质疏松组中男性为 30 例,女性为 134 例;骨量减少组中男性为 18 例,女性为 22 例。其中,骨质疏松组与骨量减低组患者的身体质量指数 (body mass index, BMI)、血钙、磷、镁、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A (Apo-A)、载脂蛋白 B (Apo-B)、脂蛋白 (lipoprotein, LP)、谷氨酸 (glutamic acid, Glu)、尿酸、胱抑素 C、D-3 羟丁酸、L-乳酸盐、超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、谷丙转氨酶 (Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (glutamic-oxalacetic transami, GOT)、吸烟史、糖尿病、高血压、冠心病、饮酒、脑卒中相比,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),两组间年龄、性别相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。骨质疏松组左肱-踝脉搏波传导速度 (brachial-ankel pulse wave velocity, baPWV) ( $2630.85\pm495.66$ ) 与骨量减低组左 baPWV ( $1860.64\pm328.71$ ) 相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.024$ );骨质疏松组右 baPWV ( $2560.17\pm518.22$ ) 与骨量减低组右 baPWV ( $1795.33\pm425.45$ ) 相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.038$ )。骨质疏松组 T 值 ( $-2.85\pm0.45$ )

与骨量减低组 T 值 ( $-1.92 \pm 0.32$ ) 相比, 差异具有统计学意义 ( $P=0.014$ )。骨质疏松组骨密度 (bone mineral density, BMD) ( $0.80 \pm 0.13$ ) 与骨量减低组 BMD ( $0.85 \pm 0.19$ ) 相比, 差异具有统计学意义 ( $P=0.016$ )。骨质疏松组左踝臂指数 (ankle brachial index, ABI) ( $1.23 \pm 0.09$ ) 与骨量减低组左 ABI ( $1.02 \pm 0.13$ ) 相比, 差异具有统计学意义 ( $P=0.017$ ); 骨质疏松组右 ABI ( $1.25 \pm 0.07$ ) 与骨量减低组右 ABI ( $1.05 \pm 0.09$ ) 相比, 差异具有统计学意义 ( $P=0.033$ )。动脉硬化组 T 值 ( $-2.13 \pm 0.51$ ) 与非动脉硬化组 T 值 ( $-1.75 \pm 0.40$ ) 相比, 差异具有统计学意义 ( $P=0.025$ )。结果显示, 年龄 ( $P=0.036$ )、性别 ( $P=0.039$ )、高血压 ( $P=0.042$ )、左 baPWV ( $P=0.041$ )、右 baPWV ( $P=0.042$ )、左 ABI ( $P=0.029$ )、右 ABI ( $P=0.035$ ) 均与骨量减低相关, 差异具有统计学意义, 为中老年骨量减低的独立危险因素。T 值与左 baPWV、右 baPWV、左 ABI、右 ABI 呈负相关。

## 结论:

性别、年龄、高血压、baPWV、ABI 均是骨量减少的影响因素, 也是骨量减少的独立危险因素, 骨量减低与下肢动脉硬化相关。

## 关键词:

中老年, 骨量减低, 骨质疏松, 动脉硬化, 危险因素

# **Abstract**

## **Correlation between bone mass loss and arteriosclerosis in middle-aged and elderly people**

### **Objectiv:**

This study explored the relationship between bone loss and atherosclerosis in middle-aged and elderly people by analyzing clinical samples, aiming to lay a foundation for finding new effective methods to prevent atherosclerosis.

### **Methods:**

A total of 204 patients with osteoporosis and low bone mass were selected as the research objects, including 164 patients with osteoporosis and 40 patients with low bone mass, excluding the history of metabolic diseases and drugs affecting bone mass. All research data were entered by two independent people using EXCEL tables. The correlation between bone mass loss and atherosclerosis in middle-aged and elderly patients was analyzed. SPSS 22.0 statistical analysis software was used for univariate analysis and Logistic regression analysis.

### **Results:**

In the osteoporosis group, there were 30 males and 134 females. There were 18 males and 22 females in the osteopenia group. Among them, the body mass index (BMI), blood calcium, phosphorus, magnesium, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) of patients in the osteoporosis group and the bone mass reduction group were analyzed. High density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A (APO-A), apolipoprotein (APO-B), lipoprotein (lipoprotein, LP), glutamic acid (Glu), uric acid, cystatin C, D-3 hydroxybutyric acid, L-lactate, hypersensitive C-reactive protein, There were no significant differences in hs-CRP, Alanine transaminase (ALT), glutamic-oxaltransami (GOT), smoking history, diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, drinking and stroke ( $P>0.05$ ), and there were statistically significant differences in age and gender between the two groups ( $P<0.05$ ). The left brachial-ankel pulse wave

velocity (baPWV ) of osteoporosis group ( $2630.85 \pm 495.66$ ) was significantly different from that of bone loss group ( $1860.64 \pm 328.71$ ) ( $P=0.024$ ). There was significant difference in right baPWV between osteoporosis group ( $2560.17 \pm 518.22$ ) and bone loss group ( $1795.33 \pm 425.45$ ) ( $P=0.038$ ). The T value of osteoporosis group ( $-2.85 \pm 0.45$ ) was significantly different from that of bone loss group ( $-1.92 \pm 0.32$ ) ( $P=0.014$ ). The bone mineral density ( BMD ) of osteoporosis group ( $0.80 \pm 0.13$ ) was significantly higher than that of bone mass reduction group ( $0.85 \pm 0.19$ ) ( $P=0.016$ ). The left ankle brachial index ( ABI ) of osteoporosis group ( $1.23 \pm 0.09$ ) was significantly higher than that of bone mass reduction group ( $1.02 \pm 0.13$ ) ( $P=0.017$ ). The right ABI of osteoporosis group ( $1.25 \pm 0.07$ ) was significantly different from that of bone mass reduction group ( $1.05 \pm 0.09$ ) ( $P=0.033$ ). The T value of arteriosclerosis group ( $-2.13 \pm 0.51$ ) was significantly higher than that of non-arteriosclerosis group ( $-1.75 \pm 0.40$ ) ( $P=0.025$ ). The results showed that age ( $P=0.036$ ), gender ( $P=0.039$ ), hypertension ( $P=0.042$ ), left baPWV ( $P=0.041$ ), right baPWV ( $P=0.042$ ), left ABI ( $P=0.029$ ), right ABI ( $P=0.035$ ) were all associated with bone mass loss, and the differences were statistically significant. It is an independent risk factor for bone mass loss in middle-aged and elderly people. T value was negatively correlated with left baPWV, right baPWV, left ABI, and right ABI.

## **Conclusion:**

Gender, age, hypertension, baPWV and ABI are the influencing factors of bone mass loss and independent risk factors of bone mass loss. Bone mass loss is associated with lower limb arteriosclerosis.

## **Keywords:**

middle-aged and aged people, osteopenia, osteoporosis, arteriosclerosis, risk factors



# 目 录

第 1 章 引言.....	1
第 2 章 综述.....	3
2.1 骨质疏松概况.....	3
2.2 骨质疏松的临床特征.....	3
2.3 动脉硬化与骨质疏松的关联.....	4
2.4 与动脉硬化和骨质疏松有关的基因.....	4
2.5 与动脉硬化和骨质疏松有关的细胞因子.....	5
2.6 与动脉硬化和骨质疏松有关的激素.....	5
2.7 骨质疏松与动脉硬化的诊断.....	6
2.8 骨质疏松与动脉硬化的治疗.....	7
2.9 小结与展望.....	7
第 3 章 资料与方法.....	8
3.1 研究对象.....	8
3.2 纳入标准和排除标准.....	8
3.3 研究方法.....	9
3.3.1 知情同意.....	9
3.3.2 一般资料采集.....	9
3.3.3 生化指标采集.....	9
3.3.4 骨密度测定.....	9
3.3.5 动脉硬化测量.....	10
3.3.6 高血压、糖尿病、冠心病诊断.....	10

3.3.7 质量控制.....	11
3.3.8 统计学分析.....	11
第 4 章 结果.....	12
4.1 骨质疏松组与骨量减低组一般情况比较.....	12
4.2 骨质疏松组与骨量减低组动脉硬化指标的比较.....	13
4.3 动脉硬化组和非动脉硬化组骨量减低指标比较.....	14
4.4 骨量减低的多因素 Logistic 回归分析.....	15
4.5 骨量减少与动脉硬化的相关性分析.....	16
第 5 章 讨论.....	17
5.1 性别.....	17
5.2 年龄.....	18
5.3 体重指数 (BMI) .....	18
5.4 吸烟和饮酒.....	19
5.5 高血压.....	20
5.6 糖尿病.....	20
5.7 冠心病.....	21
5.8 动脉硬化.....	21
第 6 章 小结.....	23
参考文献.....	24
作者简介及在学期间所取得的科研成果.....	33
致 谢.....	34

## 中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
BMI	body mass index	身体质量指数
AHSG	a <sub>2</sub> -HS-glycoprotein	胎球蛋白
TG	triglyceride	甘油三酯
TC	total cholesterol	总胆固醇
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
LP	lipoprotein	脂蛋白
Glu	glutamic acid	谷氨酸
hs-CRP	hypersensitive C-reactive protein	超敏 C-反应蛋白
ALT	alanine transaminase	谷丙转氨酶
GOT	glutamic-oxalacetic transami	谷草转氨酶
PWV	pulse wave velocity	脉搏波传导速度
baPWV	brachial-ankel pulse wave velocity	肱-踝脉搏波传导速度
PTH	parathyroid hormone	甲状旁腺激素
1,25-vitD <sub>3</sub>	1,25-vitamin D <sub>3</sub>	1,25-维生素 D <sub>3</sub>
apoA	apolipoprotein A	载脂蛋白 A
apoB	apolipoprotein B	载脂蛋白 B
OP	osteoporosis	骨质疏松
BMD	bone mineral density	骨密度
ABI	ankle brachial index	踝臂指数
IGF	insulin like growth factor	胰岛素样生长因子
OPG	osteoclastogenesis inhibitory factor	护骨素
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
ACC	American College of Cardiology	美国心脏病学会
AHA	American Heart Association	美国心脏学会
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

## 第1章 引言

全球老龄化使得各种增龄性疾病的发病率逐年上升,严重威胁中老年人群的生命健康。因此也越来越为人们所重视。骨量减低是骨量流失的一种描述,为骨质疏松(osteoporosis, OP)前期的一种临床表现,当骨量减少发展至一定程度时,即表现为骨质疏松<sup>[68]</sup>。骨质疏松是一种代谢性骨骼疾病,以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,引起骨密度下降、骨脆性增大,骨微结构退行性改变,患者易发生骨折,致残率和致死率较高<sup>[69]</sup>。骨质疏松被认为是一种隐性疾病,由于骨质疏松缺乏典型的临床症状,直到第一次骨折发生才可能查出,因此给中老年这类高危人群的生命健康带来了极大的隐患。研究表明,多种因素均与骨密度有关,在诊断骨质疏松方面有良好的参考价值,其中包括性激素缺乏、体重明显降低、不明原因或不明部位的腰背疼痛、身高渐进性变矮或脊椎渐进性畸变、长期使用某些对骨代谢有影响的药物、有脆性骨折史或脆性骨折家族史、年龄因素等。

临床研究表明,骨量减低与年龄之间存在密切联系。我国中老年人口数量逐年上升,骨量减少的发生率也随之增高。预计至2025年,我国骨质疏松患者人数可达15100万<sup>[70]</sup>。动脉粥样硬化是全球范围内造成死亡人数最多的疾病之一。动脉硬化可同时累及颈动脉、冠状动脉和其他动脉,因此严重威胁老年人群的生命健康。同骨质疏松一样,动脉硬化与年龄的增长呈正相关,动脉硬化的发生率也会随着年龄的增长逐渐增高,且患病率较高,动脉硬化与骨量减低之间有着共同的危险因素及发病机理。流行病学调查结果显示,年龄范围在40岁以上的人群中发生脑卒中、冠心病、外周血管病等动脉粥样硬化相关事件的比例在50%以上,65-80岁的动脉粥样硬化患病率高达58.1%<sup>[71]</sup>。骨质疏松与动脉粥样硬化的发生均与年龄之间存在密切联系,且两者均存在共同的发病机制。有报道表明,老年女性人群骨量丢失情况较为严重,且会同时伴随着腹主动脉和冠状动脉硬化的发生<sup>[72]</sup>。还有学者研究发现,在排除年龄体重指数、激素以及吸烟等因素之后,老年女性和男性的骨密度随着颈动脉内中膜厚度的增加而降低,两者之间存在负相关<sup>[73]</sup>。在老年男性糖尿病患者当中,颈动脉粥样硬化组骨质疏松发生率高于非动脉粥样硬化组,骨密度值与颈动脉IMT值呈负相关,表明骨质疏松与颈动脉粥样硬化存在显著相关性,因而在预防颈动脉粥样硬化的同时,需密切关注骨质

疏松的发生,从而降低骨折风险<sup>[74]</sup>。另有研究表明,骨质疏松患者颈动脉内中膜厚度较非骨质疏松患者厚,且随着年龄段增加,颈动脉内中膜厚度逐渐增高,而骨密度则逐渐下降<sup>[75]</sup>。上述研究结果均表明,骨质疏松与动脉粥样硬化之间可能存在相关性。

迄今为止,已有许多骨质疏松与动脉粥样硬化关系的研究。在老年骨质疏松患者当中,包括粥样斑块、颈动脉内中膜厚度等在内的动脉硬化病变的发生率显著高于非骨质疏松的患者,骨量越低则动脉硬化的程度越严重<sup>[76]</sup>。还有研究者认为骨密度下降会提高颈动脉粥样硬化斑块的发生率,表明骨质疏松可能与血管病变之间存在密切联系<sup>[77]</sup>。但也有学者认为,骨质疏松与动脉硬化之间无明显关联<sup>[78]</sup>。

目前已有多项关于骨量减低与动脉硬化之间关系的研究,但两者间是否存在确切的关联尚存在较大争议。若能明确两者间的相关性,继而通过检测骨量减低情况来评估动脉硬化的风险,这对于实现动脉硬化的早期干预治疗具有重要意义。为此本研究通过分析临床样本探讨中老年人骨量减低与动脉硬化的关系,旨在为寻找新的有效预防动脉硬化的方法奠定基础。

## 第2章 综述

### 骨质疏松与动脉硬化关联的研究进展

#### 2.1 骨质疏松概况

随着全球老龄化加剧,各种增龄性疾病的发病率不断上升,因此也越来越为人们所重视。骨质疏松是一种代谢性骨骼疾病,被认为是21世纪全球主要的流行性疾病之一,该病的发生风险随着年龄的增长而增加,女性发病率明显高于男性,随着年龄增长这一特性更加显著<sup>[1,2]</sup>。统计资料显示,绝经后女性每3人中就有1人患骨质疏松症,而在50岁以上的男性中,每8人中有1人患有该病<sup>[3,4]</sup>。绝经后妇女的患病风险很高,60岁以上的女性患病率约为40-50%<sup>[5,6]</sup>。目前,欧洲骨质疏松症(欧洲联盟27个国家)50至84岁之间的女性患病人数约为2200万,男性约为550万,有350万为男性出现新发脆性骨折<sup>[7-9]</sup>。此外,加拿大成人中骨质疏松症患病率约140万,主要是绝经后妇女及老年人<sup>[10]</sup>。在美国,骨质疏松症和骨量减低已经成为约400万美国中老年妇女和50岁以上老年男性的主要公共卫生威胁<sup>[11,12]</sup>。中国国家卫生健康委员会于2018年首次公布了中国骨质疏松症流行病学调查结果,该结果表明我国50岁以上人群骨质疏松症的患病率为19.2%<sup>[13]</sup>。根据meta分析提示40岁以上中国人群在2012-2015年统计骨质疏松症的发病率约27.96%。其中我国南方地区的患病率也明显高于北方地区,且这一数字呈逐年上升趋势<sup>[14]</sup>。尽管在过去几十年中,研究人员对骨质疏松症的细胞和分子基础进行了大量探索,但由于引起该病发生和发展的因素十分复杂,其中可能受到包括免疫系统、造血、肌肉等的影响<sup>[15-18]</sup>,因此骨质疏松与上述系统之间的相关关联不容忽视。

#### 2.2 骨质疏松的临床特征

骨质疏松以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,引起骨密度下降、骨脆性增大,最终造成骨折的发生风险增高<sup>[19-21]</sup>。骨质疏松被认为是一种隐性疾病,由于骨质疏松缺乏典型的临床症状,直到第一次骨折发生才可能查出<sup>[22]</sup>。且由于骨质疏松增加了骨折的风险,因此也给人类生命健康,尤其是中老年人群的健康和预期寿命带来了极大的隐患,该病患者生活质量下降,甚至会因各种卧床并发症

及手术并发症而死亡,同时还给家庭和社会带来了沉重的经济负担<sup>[23,24]</sup>。研究表明,多种因素均与骨密度有关,均对骨质疏松具有预测价值,其中包括性激素缺乏、体重明显降低、不明原因或不明部位的腰背疼痛、身高渐进性变矮或脊椎渐进性畸变、长期使用某些对骨代谢有影响的药物、有脆性骨折史或脆性骨折家族史、年龄因素等<sup>[25-28]</sup>。

## 2.3 动脉硬化与骨质疏松的关联

目前国内外的学者对骨质疏松症与许多老年病,如糖尿病、高血压及冠心病等之间关系的研究已成为热点。动脉硬化与骨质疏松、肌少症同属于慢性退行性疾病,中老年人心血管疾病的发生与动脉硬化之间存在密切联系<sup>[29]</sup>。动脉硬化可同时累及颈动脉、冠状动脉和其他动脉,因此严重威胁老年人群的生命健康。同骨质疏松一样,动脉硬化与年龄的增长呈正相关,且患病率较高,两者间有着共同的危险因素及发病机理<sup>[30]</sup>。临床统计资料表明,近年来骨质疏松与动脉硬化的发病率均呈上升趋势,尤其对于中老年人群而言,这两种疾病往往相伴发生<sup>[31,32]</sup>,因此研究二者的相关性也逐渐成为医学领域研究的热点内容之一。骨骼和血管之间一直存在着较强的联系,两者均是以血管为中心,由单层内皮包围,继而被基底膜外壳未成熟的间充质细胞覆盖。在动脉中,未成熟的细胞通常是以周细胞和/或平滑肌细胞的形式存在;在骨中,未成熟的细胞则以周细胞和/或前成骨细胞的形式存在<sup>[33]</sup>。研究发现,在骨骼以及动脉中均存在类似的胶原纤维,如 Ehlers-Danlos 综合征等在内的遗传胶原疾病均能观察到骨骼和动脉病变同时出现的情况,提示部分心血管疾病的发生和发展可能还伴随着骨相关疾病的发生<sup>[34]</sup>。

## 2.4 与动脉硬化和骨质疏松有关的基因

越来越多的研究证实,部分血管病变相关基因的异常改变也与骨质疏松密切相关。研究人员发现,Klotho 基因的缺失能够引起小鼠发生动脉硬化,且随着年龄的增长病情恶化程度加剧,而这些血管变化与人类动脉硬化之间存在相似性<sup>[35]</sup>。另有研究发现,Klotho 对骨微环境存在显著影响,能够经由刺激成骨和破骨细胞释放细胞因子,从而抑制骨质疏松的进程。在动物模型实验中,上调 Klotho 基因的表达后能够引起去势大鼠骨代谢和骨微结构的改变,其原因可能与 Klotho 通过影响成骨、破骨相关基因或信号通路,从而调控骨代谢的作用有关<sup>[36]</sup>。

AHSG 对骨形成具有促进作用, 同时还可抑制骨吸收。有报道显示, 当 AHSG 基因发生变异时能够引起骨量流失, 且还会导致骨钙异常动员并向血管积聚, 最终造成血管钙化<sup>[37]</sup>。OPG 也是一种骨质疏松相关基因, OPG 基因缺陷型小鼠具有广泛主动脉和肾动脉中膜钙化、骨质疏松的症状, 提示 OPG 在血管钙化和骨代谢调控过程中扮演重要角色<sup>[38]</sup>。

## 2.5 与动脉硬化和骨质疏松有关的细胞因子

胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 在动脉硬化的形成和发展、骨组织矿化等一系列生理病理过程中发挥重要作用。目前的研究已经证实, IGF-1 几乎参与了动脉硬化的全过程, 其表达水平下调与动脉粥样硬化的形成有关<sup>[39]</sup>。除此之外, IGF-1 还能够增加男性的骨密度和峰值骨量<sup>[40]</sup>。研究发现, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 与动脉粥样硬化的发生和发展之间存在密切联系, 是心血管疾病的独立预测因子, 能够反应动脉粥样硬化斑块的形成, 在预测斑块破裂风险方面也具有积极意义<sup>[41]</sup>。近年来有研究表明, hs-CRP 与骨质疏松有关, 在老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的患者中, 血清 hs-CRP 水平明显低于健康人群<sup>[42]</sup>。护骨素 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 也称为破骨细胞抑制因子, 是肿瘤坏死因子受体蛋白基因家族成员之一。在对护骨素的研究中, 部分学者认为其能经由阻断炎性细胞因子释放和成骨分化, 继而起到抗动脉硬化的作用; 但另有研究者认为, 护骨素含量过高可能会对动脉硬化的发生和发展产生促进作用<sup>[43]</sup>。因此, 护骨素在预防和治疗骨质疏松和血管钙化的确切效果还需进一步探索研究。

脂联素为脂肪细胞产生和释放的一种蛋白质, 具有抗炎、抗动脉硬化以及提高胰岛素敏感性等作用。研究表明, 血浆脂联素含量随着动脉粥样硬化的进展呈进行性下降, 低脂联素水平是动脉粥样硬化的独立危险因素。有报道表明, 脂联素与骨代谢之间存在密切联系, 脂联素对成骨细胞的分化具有促进作用, 同时还能明显提高成骨细胞的增殖活性, 抑制破骨细胞分化<sup>[44]</sup>。

## 2.6 与动脉硬化和骨质疏松有关的激素

雌激素具有拮抗甲状旁腺激素对骨组织的作用。当机体内的雌激素水平降低时, 甲状旁腺对骨组织的作用增强, 继而引起骨质疏松。研究发现, 绝经后妇女采用雌激素替代治疗能够有效降低动脉粥样硬化的发生风险<sup>[45]</sup>。在对甲状旁腺激



素（parathyroid hormone, PTH）的研究中，有学者认为其是动脉硬化的独立危险因素<sup>[46]</sup>。PTH 对破骨前体细胞分化具有促进作用，同时还能促进骨吸收。研究发现，血清 PTH 水平与骨密度之间存在负相关<sup>[47]</sup>。PTH 除了具有促进骨细胞溶解骨钙的作用外，还能增强破骨细胞吸收骨基质能力，继而促进骨钙从骨组织中释放；此外，PTH 还能提高肾 1 $\alpha$ -羟化酶的生物学活性，促进 1,25-vitD3 的合成，最终促使血钙含量增高<sup>[48]</sup>。

越来越多的研究证实，胰岛素抵抗是引发动脉粥样硬化的主要因素，其原因可能是由于胰岛素抵抗可造成血管内皮细胞损伤和功能紊乱，使血管平滑肌细胞大量增生，同时引发脂质代谢紊乱，最终使动脉粥样硬化加剧<sup>[49]</sup>。胰岛素对骨形成具有促进作用，同时在骨蛋白合成和骨基质形成、维持钙和磷的正常代谢等方面也具有积极作用。在糖尿病患者中，胰岛素水平降低导致胰岛素对骨形成的促进作用减弱，钙和磷的代谢发生紊乱，成骨细胞活性下降，最终造成患者骨质疏松的发生风险增高<sup>[50]</sup>。因此对于胰岛素抵抗的患者，应采取积极预防骨质疏松和动脉硬化的措施。

## 2.7 骨质疏松与动脉硬化的诊断

动脉硬化治疗的最佳途径即是及早发现和预防，目前该病的检测方法可大致分为有创和无创两大类。其中，有创检测方法包括血管造影法和血管内超声技术。无创检测方法又可分为两类，分别为直接测量法（磁共振成像、CT 扫描、彩色多普勒等）和间接测量法（测量脉搏波传导速度）<sup>[51-54]</sup>。尽管动脉硬化的有创检测方法在准确性和对比度分辨率方面均较高，但均需要专业人员操作，检测价格也较贵，且由于属于有创检测，患者的依从性相对较差，对人体也可能造成危害<sup>[55]</sup>。而动脉硬化无创检测方法不会对患者造成痛苦、显像清晰，但部分检测方法也存在需要专业人员操作，检测费用昂贵等缺点<sup>[56]</sup>。因此，亟待寻找新的有效诊断动脉硬化的方法。近年来的研究表明，老年骨质疏松患者大部分均伴有动脉硬化、血管钙化、部分学者认为骨质疏松与动脉硬化之间存在一定的相关性，两者之间存在共同的病理生理学机制<sup>[57,58]</sup>。有报道表明，免疫和炎症反应可能是骨质疏松和动脉粥样硬化病理生理的共同特征，has-let-7g 基因可能在骨质疏松症和动脉粥样硬化的共同机制中发挥重要作用<sup>[59]</sup>。还有研究发现，颈动脉内-中膜厚度和斑块形成均与骨量减少呈正相关<sup>[60]</sup>。另有学者研究显示，动脉硬化与骨钙素、血钙呈负相关，同时还与患者身体各部位的骨密度呈负相关<sup>[61]</sup>。脉搏波传导速度

(pulse wave velocity, PWV)是目前用于检测和评价动脉硬度的公认有效手段之一,有学者运用PWV检测研究动脉硬化与骨量减少的关系,发现骨量减少患者的肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankel pulse wave velocity, baPWV)高于骨量正常患者,而骨质疏松患者的baPWV明显高于骨量减少患者,表明动脉硬化程度随着骨质疏松的加剧而增加<sup>[58]</sup>。还有学者认为,动脉硬化除了能够导致心脑血管等器官的病理变化之外,还能引起骨组织的病理性改变,包括骨矿物质含量降低,严重时可能引发骨质疏松<sup>[62]</sup>。但也有学者通过检测颈动脉膜厚度来研究动脉硬化与骨质疏松的相关性,发现两者间的关系并不明确<sup>[63]</sup>。

## 2.8 骨质疏松与动脉硬化的治疗

他汀类药物已被证实对动脉硬化和调节血脂有积极的作用效果。研究表明,他汀类药物具有抗骨质疏松的作用,使用该药物后能够明显降低髌部骨折的发生风险<sup>[64]</sup>。与其他抗骨质疏松的药物相比,他汀类药物能够稳定骨量并促进骨组织再生<sup>[65]</sup>。但由于他汀类药物大部分经肝脏代谢,实际作用于骨骼的浓度较低,因此该药物达到何种浓度才能发挥治疗骨质疏松的作用尚待进一步研究。

双磷酸盐已经被应用于临床上骨代谢相关疾病的治疗当中,其中包括绝经后骨质疏松、Paget病、代谢性骨病等<sup>[66]</sup>。研究表明,2型糖尿病合并骨量减少患者在接受依替膦酸钠治疗1年后,其颈动脉膜中层厚度较治疗前显著下降<sup>[67]</sup>。将双磷酸盐用于治疗骨质疏松患者,在治疗8周后患者血清中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和载脂蛋白B(apolipoprotein B, apoB)水平显著减少,而高密度脂蛋白胆固醇(highdensity lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平则明显增高,表明双磷酸盐对动脉硬化有良好的治疗效果<sup>[68]</sup>。

## 2.9 小结与展望

目前已有多项研究显示骨质疏松与动脉硬化之间存在相关性,两者之间有多种共同的致病机制,有望以此寻找出治疗这两种疾病的共同方法。尽管如此,骨质疏松与动脉硬化发生和发展过程中的影响因素和机制尚未完全探明,骨质疏松与哪些部位的动脉硬化相关也仍未明确,因此还需进一步探索研究。但随着现代医疗技术、分子生物学技术、临床诊断技术的不断发展和完善,骨量减少和动脉硬化之间的关系将逐渐被阐明,从而寻找出新的有效诊断和治疗这两种疾病的共同方法,改善患者预后。

## 第3章 资料与方法

### 3.1 研究对象

从到我院就诊的患者当中随机抽取 55 岁-89 岁的就诊者,排除影响骨量代谢疾病和服用影响骨代谢药物史,共选取 204 例骨质疏松和骨量减低的患者作为研究对象,其中骨质疏松患者为 164 例,骨量减低患者为 40 例,男性 48 例,女性 156 例。所有入选研究对象均符合世界卫生组织发布的糖尿病诊断标准、《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)高血压标准、美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏学会(American Heart Association, AHA)发布的冠心病诊断指南。入组患者要求禁食或少食高钠、高脂肪、高胆固醇以及辛辣刺激的食物,嘱患者清淡饮食,使用富含维生素以及植物蛋白的食物。入选患者均排除各种癌症、自身免疫性疾病和血液性疾病患者;排除甲状腺及甲状旁腺素疾病;排除肾上腺病变以及严重肝肾、肺功能损害等,且无长期服用影响骨代谢的药物史。所有患者均签署知情同意书。

### 3.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:

- (1) 年龄在 55-89 岁,性别不限;
- (2) 能够正常交流,且能够配合相关评估和测试;
- (3) 签署知情同意书。

排除标准:

- (1) 患有恶性肿瘤或自身免疫系统疾病,或有上述疾病的既往病史;
- (2) 患有影响骨量的疾病:甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、慢性肾功能不全、肾上腺疾病、严重呼吸系统疾病、消化道疾病、继发性高血压等;
- (3) 严重肝肾功能不全者;
- (4) 服用影响骨量的药物:甲状腺激素、雌激素、双磷酸盐、抗癫痫药、糖皮质激素、氟化物等;
- (5) 患有血液性疾病;

- (6) 多发性大动脉炎;
- (7) 有认知障碍或运动障碍;
- (8) 长期卧床。

### 3.3 研究方法

#### 3.3.1 知情同意

与入选本研究的患者及其家属进行详细沟通。说明本研究的目的是和意义。由于部分志愿者为老年人,因此需要充分了解其身体情况,对可能出现的突发疾病状况做好应急救治的工作准备。

#### 3.3.2 一般资料采集

询问患者病史资料,同时测量患者的身高、体重,计算体质指数(BMI),并记录患者动脉硬化危险因素(饮食、运动、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中等)、住院诊断及用药情况等。

#### 3.3.3 生化指标采集

嘱所有入组患者在检查前一天清淡饮食,勿吸烟或饮用浓茶或咖啡,空腹12 h以上,清晨抽取静脉血5-10 mL送往检验科进行血液生化检查,测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、钙(Ca)、载脂蛋白A(Apo-A)、载脂蛋白B(Apo-B)、尿酸、空腹血糖(Glu)等。所有血液样本均须在60 min内由经验丰富的检验科采用全自动生化分析仪进行分析。

#### 3.3.4 骨密度测定

采用双能X线骨密度仪(美国Hologic公司,型号Discovery A)测定受检者腰椎L1-4的骨密度值,同时计算出T值。T值是临床上通常用来判断人体骨密度是否正常的相对数值,是将检测者检测所得骨密度与30-35岁健康年轻人骨密度作比较,得出高出(+)或低于(-)年轻人的标准差数。检测研究对象的腰椎(腰1、2、3、4椎体正位)骨密度和左侧髋关节(股骨颈、大转子和Ward

三角)的密度值。上述检查部位中除 Ward 三角及大转子外均取骨密度值最小的作为骨密度测量值。根据中华骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定骨质疏松诊断标准(2017 原发性骨质疏松)将骨密度 T 值划分 3 个区间:T 值 $\geq -1$  表示骨密度正常; $-2.5 < T \text{ 值} < -1$  表示骨密度降低;  $T \text{ 值} \leq -2.5$  表示骨质疏松症。本研究依据该标准将患者分为骨量降低组和骨质疏松组。

### 3.3.5 动脉硬化测量

采用动脉硬化测定仪(日本 OMRON 公司, 型号 BP-203RPEIII), 让受检者平卧在床上, 将压力感受器分别放置于两侧肱动脉及脚踝踝动脉波动最强处, 检测肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankel pulse wave velocity, baPWV)数值。患者在检查前 2 小时忌吸烟、咖啡, 安静休息 10-15 min, 在室温环境下(约 25℃)平卧进行检测。baPWV 数值越高, 提示血管越僵硬。根据两侧收缩压和舒张压的差值分别计算出两侧踝臂指数(ankle brachial index, ABI), 以其中较低的数值作为该受试者的 ABI 值。本研究依据 baPWV $>1400\text{cm/s}$  为分界点, 根据测定结果, 将患者分为动脉硬化组和非动脉硬化组。

### 3.3.6 高血压、糖尿病、冠心病诊断

依据《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)<sup>[79]</sup>对入选的研究对象进行高血压诊断, 即在未服用降压药物情况下, 非同日连续监测 3 次, 当收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$  和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$  即可诊断高血压。依据世界卫生组织糖尿病诊断标准<sup>[80]</sup>对入选的研究对象进行糖尿病诊断, 即在晨起时采集空腹外周静脉血, 空腹血浆葡萄糖在  $7\text{mmol/L}$  及其以上或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 2 小时血浆葡萄糖达  $11.1\text{mmol/L}$  及其以上, 检测结果中排除应激及感染引起的血糖升高。根据美国心脏病学会/美国心脏学会(ACC/AHA)发布的冠心病诊断指南<sup>[81]</sup>对入选的研究对象进行冠心病诊断, 有以下任一情况即可诊断为冠心病: 在冠脉造影中至少有一个主要冠脉分支出现狭窄且狭窄程度 50% 以上, 有冠脉支架植入术病史, 冠脉搭桥手术病史, 发生过心肌梗死(指有剧烈胸痛, 持续时间超过半小时服用硝酸甘油后胸痛不缓解, 同时伴有心电图特异性缺血的变化, 以及特异性心肌酶谱的改变<sup>[82]</sup>)。

### 3.3.7 质量控制

调阅患者病历前需要明确调阅病历的目的及意义，并对患者的信息保密。调阅时认真核对相关数据信息，发现错误时及时纠正。所有研究数据均由独立 2 人录入，对录入的数据进行核查，若有不一致的字段须依据原始表格进行修改。

### 3.3.8 统计学分析

本研究从来我院就诊的患者当中共抽取 204 例患者作为研究对象，详细查看和记录研究资料，其中包括计量资料和计数资料。对于计量资料先进行正态分布及方差齐性检验，若数据符合正态分布和方差齐时采用均值 $\pm$ 标准差表示，用独立样本  $t$  检验比较各组样本间有无统计学差异。其余计量资料用中位数（四分位数）表示，用秩和检验比较有无差异。对于计数资料采用构成比表示，用  $\chi^2$  检验比较构成比有无差异。本研究采用 SPSS22.0 软件对收集的数据进行统计分析，检验水准取  $P=0.05$ ，当  $P<0.05$  时即表示差异有统计学意义。以骨量减少为二分类的多因素 Logistic 回归分析骨量减少的影响因素及其与动脉硬化的关系，按照原先规定的 $\alpha=0.05$  为检验水准。

## 第4章 结果

### 4.1 骨质疏松组与骨量减低组一般情况比较

本研究共纳入研究对象 204 例，根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）和中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定的骨质疏松诊断标准，将入选患者分为骨质疏松组和骨量减低组。其中，骨质疏松组为 164 例，包括男性 30 例，女性 134 例；骨量减少组为 40 例，包括男性 18 例，女性 22 例。其中，骨质疏松组与骨量减低组患者的身体质量指数（body mass index, BMI）、血钙、磷、镁、甘油三酯（triglyceride, TG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、载脂蛋白 A（Apo-A）、载脂蛋白 B（Apo-B）、脂蛋白（lipoprotein, LP）、谷氨酸（glutamic acid, Glu）、尿酸、胱抑素 C、D-3 羟丁酸、L-乳酸盐、超敏 C-反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）、谷丙转氨酶（Alanine transaminase, ALT）、谷草转氨酶（glutamic-oxalacetic transami, GOT）、吸烟史、糖尿病、高血压、冠心病、饮酒、脑卒中相比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），两组间年龄、性别相比差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

表 4.1 骨质疏松组与骨量减低组一般情况比较

组别	骨质疏松组 (n=164)	骨量减低组 (n=40)	$\chi^2/t$	P 值
年龄（岁）	69.49±8.02	66.48±8.16	2.130	0.034*
性别（女/男）	134/30	22/18	23.822	0.00*
身体质量指数 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.55±6.79	24.36±3.67	0.171	0.864
钙（mmol/L）	2.35±0.11	2.35±0.09	0.693	0.489
甘油三酯 TG(mmol/L)	1.84±2.22	1.48±0.64	1.029	0.305
总胆固醇 TC(mmol/L)	5.58±1.84	5.60±0.93	-0.079	0.937
高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C(mmol/L)	1.42±1.71	1.30±0.18	0.433	0.665

(续表) 表 4.1 骨质疏松组与骨量减低组一般情况比较

组别	骨质疏松组 (n=164)	骨量减低组 (n=40)	$\chi^2/t$	P 值
载脂蛋白 Apo-A(1g/L)	1.50±1.71	1.34±0.19	0.572	0.568
Apo-B(g/l)	1.24±1.75	1.18±0.27	0.218	0.828
脂蛋白 LP(a)mg/L	261.167±188.07	262.76±158.37	-0.049	0.961
谷氨酸 Glu(mmol/L)	7.10±4.54	6.30±2.09	1.091	0.277
磷 (mmol/L)	1.12±0.45	1.08±0.16	0.622	0.535
镁(mmol/L)	0.85±0.45	0.80±0.05	0.622	0.535
尿酸( $\mu$ mol/L)	311.19±83.62	325.29±70.46	-0.986	0.325
胱抑素 C (mg/L)	1.00±0.52	0.89±0.25	1.294	0.197
D-3 羟丁酸 (mmol/L)	0.16±0.51	0.10±0.10	0.792	0.429
L-乳酸盐 (mmol/L)	1.83±0.46	1.82±0.27	0.173	0.863
超敏 C-反应蛋白 hsCRp (mg/L)	5.16±11.89	4.68±8.67	0.216	0.829
谷丙转氨酶 ALT( $\mu$ /L)	22.31±15.61	22.0±13.15	0.104	0.917
谷草转氨酶 GOT( $\mu$ /L)	22.23±10.87	23.28±15.64	-0.454	0.650
吸烟史 (有/无)	26/138	15/40	2.789	0.132
高血压 (有/无)	122/42	27/13	3.244	0.044*
糖尿病 (有/无)	111/53	18/22	0.945	0.727
冠心病 (有/无)	77/87	13/27	0.256	0.981
饮酒 (有/无)	69/95	15/25	0.338	0.656
脑卒中	34/130	10/30	2.112	0.512

注：由表 1 的单因素分析结果可以看出，骨质疏松组与骨量减低组的年龄、性别、高血压因素相比，差异具有统计学意义，\*表示  $P<0.05$ 。

## 4.2 骨质疏松组与骨量减低组动脉硬化指标的比较

骨质疏松组左 baPWV ( $2630.85\pm495.66$ ) 与骨量减低组左 baPWV ( $1860.64\pm328.71$ ) 相比，差异具有统计学意义 ( $P=0.024$ )；骨质疏松组右 baPWV ( $2560.17$



$\pm 518.22$ )与骨量减低组右 baPWV ( $1795.33 \pm 425.45$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.038$ )。骨质疏松组 T 值 ( $-2.85 \pm 0.45$ )与骨量减低组 T 值 ( $-1.92 \pm 0.32$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.014$ )。骨质疏松组 BMD ( $0.80 \pm 0.13$ )与骨量减低组 BMD ( $0.85 \pm 0.19$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.016$ )。骨质疏松组左 ABI ( $1.23 \pm 0.09$ )与骨量减低组左 ABI ( $1.02 \pm 0.13$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.017$ );骨质疏松组右 ABI ( $1.25 \pm 0.07$ )与骨量减低组右 ABI ( $1.05 \pm 0.09$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.033$ )。

表 4.2 骨质疏松组与骨量减低组动脉硬化指标的比较

组别	骨质疏松组 (n=164)	骨量减低组 (n=40)	t	P 值
左 baPWV	2630.85 $\pm$ 495.66	1860.64 $\pm$ 328.71	-2.408	0.024*
右 baPWV	2560.17 $\pm$ 518.22	1795.33 $\pm$ 425.45	-3.211	0.038*
T 值	-2.85 $\pm$ 0.45	-1.92 $\pm$ 0.32	4.233	0.014*
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.80 $\pm$ 0.13	0.85 $\pm$ 0.19	4.156	0.016*
左 ABI	1.23 $\pm$ 0.09	1.02 $\pm$ 0.13	-3.544	0.017*
右 ABI	1.25 $\pm$ 0.07	1.05 $\pm$ 0.09	-3.315	0.033*

注:由表 2 的单因素分析结果可以看出,骨质疏松组与骨量减低组的左 baPWV、右 baPWV、T 值、BMD、左 ABI、右 ABI 相比,差异均具有统计学意义,\*表示  $P<0.05$ 。

### 4.3 动脉硬化组和非动脉硬化组骨量减低指标比较

动脉硬化组 T 值 ( $-2.13 \pm 0.51$ )与非动脉硬化组 T 值 ( $-1.75 \pm 0.40$ )相比,差异具有统计学意义 ( $P=0.025$ )。

表 4.3 动脉硬化组和非动脉硬化组骨量减低指标比较

组别	动脉硬化组 (n=134)	非动脉硬化组 (n=70)	t	P 值
T 值	-2.13 $\pm$ 0.51	-1.75 $\pm$ 0.40	-2.384	0.025*

注:\*表示  $P<0.05$

## 4.4 骨量减低的多因素 Logistic 回归分析

骨量减低和动脉硬化原因为多因素致病,以骨量减低为因变量,以性别、年龄、高血压、吸烟、饮酒、冠心病、糖尿病、脑卒中、左/右 baPWV、左/右 ABI 为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,年龄 ( $P=0.036$ )、性别 ( $P=0.039$ )、高血压 ( $P=0.042$ )、左 baPWV ( $P=0.041$ )、右 baPWV ( $P=0.042$ )、左 ABI ( $P=0.029$ )、右 ABI ( $P=0.035$ ) 均与骨量减低相关,差异具有统计学意义,为中老年骨量减低的独立危险因素。

表 4.4 骨量减低影响因素二元 Logistic 回归分析结果

组别	B	SE	Wald	OR 值	95%CI	P 值
年龄 (岁)	-0.028	0.057	0.323	0.989	0.875-1.844	0.036*
性别	0.005	0.003	6.445	1.322	1.001-1.004	0.039*
高血压	0.044	0.013	5.123	1.219	1.032-1.095	0.042*
吸烟	0.058	0.022	4.643	0.541	0.566-2.986	0.556
饮酒	-0.032	0.019	5.164	1.296	0.353-1.569	0.697
冠心病	-0.077	0.022	5.445	1.159	0.779-1.613	0.481
糖尿病	0.025	0.061	4.623	1.010	0.933-1.054	0.813
脑卒中	0.044	0.055	3.835	0.803	0.416-1.588	0.522
左 baPWV	0.078	0.036	4.216	1.067	1.015-1.159	0.041*
右 baPWV	0.069	0.031	4.199	1.079	1.009-1.148	0.042*
左 ABI	-0.056	0.033	3.866	0.832	0.855-0.937	0.029*
右 ABI	-0.048	0.021	3.317	0.891	0.793-0.842	0.035*

注: 由表 4 所示, (1) 性别比较以男性为基准; (2) 年龄比较以 55 岁为基准; (3) 高血压、吸烟、饮酒、冠心病、糖尿病、脑卒中均以无为基准。在其他因素一定的条件下, 性别、年龄、高血压、左/右 baPWV、左/右 ABI 均可能与骨量减低的发生相关, \*表示  $P<0.05$ 。

## 4.5 骨量减少与动脉硬化的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示, T 值与左 baPWV、右 baPWV、左 ABI、右 ABI 呈负相关。上述量减少与动脉硬化呈负相关。

表 4.5 骨量减少与动脉硬化的相关性分析

变量	r 值	P 值
左 baPWV	0.156	0.023
右 baPWV	0.149	0.031
左 ABI	0.166	0.021
右 ABI	0.171	0.019

## 第5章 讨论

骨量减低是骨量流失的一种描述,为骨质疏松前期的一种临床表现,该病发展至一定程度后则可由量变上升到质变,引起骨微结构发生退行性改变,此时骨的脆性明显增加,继而提高骨折的发生风险<sup>[83]</sup>。年龄增长是骨质流失的一个独立危险因素<sup>[84]</sup>,所以骨量减低在中老年人群中已经成为威胁生命健康的因素之一。同时,年龄增长也是动脉硬化的一个独立危险因素。动脉硬化可在全身动脉发生,严重时可明显影响患者的生活质量,甚至危及患者的生命<sup>[85]</sup>,所以动脉硬化在中老年人群中不容忽视。随着我国老龄化进程的加快,骨量减少和动脉硬化的发生率也呈逐年上升趋势。本研究旨在通过分析临床病例样本,明确骨量减低与动脉硬化之间有无关联。

目前的研究认为,引起骨量减低的因素多种多样,且部分研究表明骨量减少与动脉硬化之间存在密切联系。在本研究中,我们对骨量减低进行单因素分析,结果显示性别、年龄、下肢动脉硬化均与骨量减低相关,而身体质量指数(BMI)、血钙、磷、镁、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A(Apo-A)、载脂蛋白B(Apo-B)、脂蛋白(LP)、谷氨酸(Glu)、尿酸、胱抑素C、D-3羟丁酸、L-乳酸盐、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(GOT)、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、饮酒、脑卒中均与骨量减低未显示相关性。以骨量减低为二分类的多因素Logistic分析结果显示,性别、年龄、高血压、baPWV、ABI均是骨量减少的影响因素,也是骨量减少的独立危险因素,骨量减低与下肢动脉硬化相关。由上述结果可见,女性、高龄、高血压、动脉硬化其中之一者,发生骨量减低的可能性较大,应当注意对骨密度进行监测。除此之外,相关文献也发现多种能够对骨密度产生影响的因素,具体从以下方面进行分析:

### 5.1 性别

中老年女性在绝经后的雌激素水平显著降低,可能引起雌激素缺乏,此种情况可促使成骨细胞特有标志物碱性磷酸酶的生物学活性下降,从而引起骨钙素基因的表达水平降低,钙盐沉积量下降,最终影响正常成骨细胞的生物学功能。同时,雌激素缺乏还会引起骨吸收刺激因子的抑制作用下降,致使尿钙大量丢失,

无法使甲状旁腺激素水平恢复到正常范围，所以中老年女性容易发生骨量减低。在本研究中，我们的结果也表明骨量减低与性别有关，中老年女性发生骨量减低的危险高于中老年男性。前人的研究结果也发现，女性骨质疏松发病率显著高于男性<sup>[86]</sup>，这与我们的研究结果相一致。因此，为了提高中老年人群的生命健康和生活质量，应当定期对骨密度进行监测，尤其是中老年女性这类骨量减低的高危人群，尽量做到及早发现骨量减少的情况，从而做到对骨质疏松及其并发症的预防。

## 5.2 年龄

骨量减低已被证实与年龄增长相关。流行病学研究结果表明，60岁以上人群发生骨质疏松的比例约为1/5，而在80岁以上的老年人中发生骨质疏松的比例约为1/2<sup>[87]</sup>，提示骨质疏松与年龄之间存在密切联系，属于增龄性疾病，即随着年龄的增长发生骨质疏松的危险也越大。在本研究中，我们采用多因素分析了骨量减低与年龄的关系，发现年龄与骨量减低显著相关，提示年龄增长是骨量减低的独立危险因素，特别是80岁以上的老年人群骨量减低程度更为显著。前人的研究也表明，骨量减低的比例随着年龄的增长逐渐增高，与本研究的结果相一致<sup>[88]</sup>。中老年人机体中的激素水平随着年龄的增长而降低，致使破骨细胞的活性升高，成骨细胞的生物学功能则受到抑制。在此种情况下，人体中骨量大量流失，且随着年龄的增长，这种骨量流失的情况加剧，致使中老年人群中骨量正常者的比例减少，而患骨量减低的患者比例升高。另一方面，老年人群因牙齿脱落而导致进食受到影响，因此对营养物质的摄取量也减少；同时，伴随着老年人群年龄增长胃肠功能减弱，因此对钙的吸收能力也随之下降，这使得骨原料来源不足，骨的形成也受到抑制。基于上述原因，对中老年，尤其是老年人群定期监测骨密度，及时补钙是预防骨量减低、降低骨折发生风险的有效措施。

## 5.3 体重指数（BMI）

随着体重指数的增加，骨承受的压力也上升，因此增加了对骨形成的刺激，致使骨密度也随着上升。我们的研究结果并未显示出骨量减低与BMI之间存在相关性，这可能是由于入选的研究对象的体质不同所致。目前的研究发现，中老

年 BMI 与骨密度之间存在显著相关性,低 BMI 者骨密度显著降低<sup>[89]</sup>。有研究显示,随着 BMI 的增加骨密度也逐渐上升,但上升到一定程度后骨密度反而下降,但其中的具体机制尚未探明。由于体重指数与遗传、运动以及饮食等有关,体重指数越大则骨的承受力也越大,这对骨形成的刺激也增加,有利于维持或提高骨强度以及骨矿含量,有效延缓骨量减低的发生或降低骨量减低的程度。除此之外,体重指数大的人群,其进食量也较大,摄取营养物质也较多,因此能够有效减缓骨量减低的进度。但由于体重指数过大的人群的运动耗能也较大,所以造成此类人群不愿运动,而运动在增加体力的同时还可促进机体内分泌发生正向改变,从而提高体内激素水平,促进骨代谢;同时运动还能增加胃肠蠕动,促进胃肠对钙磷等物质的吸收。所以,饮食和运动等可能是体重指数与骨量关系的混杂因素。

## 5.4 吸烟和饮酒

吸烟可增加骨的转换水平,对骨转换的增龄性变化产生影响,从而加速骨量的流失。目前的研究已经证实,吸烟是骨量减低的危险因素之一,且骨量减低与吸烟年限和吸烟量有关<sup>[90,91]</sup>。长期吸烟的人群其骨骼中的矿物质密度较非吸烟人群显著降低,且血液中的甲状旁腺激素水平增高,导致骨细胞骨钙溶解和促骨基质吸收的作用增强,骨组织中的骨钙流失,血钙浓度增高,最终导致骨骼变弱。烟草中的尼古丁能够抑制钙激素的生物学活性,促使钙吸收能力下降,肠内钙吸收水平降低,肾小管的重吸收作用减弱,同时刺激破骨细胞的生物学活性增高,最终使尿钙排出量增多。在吸烟者的血清中,血 25(OH)D3 处于较低水平,且香烟中的尼古丁还可促使甲状旁腺激素的水平上升,这些因素均促使骨吸收的能力增强,而骨形成的能力则受到抑制,最终导致骨密度减小。部分研究表明,吸烟年限与吸烟量与骨量丢失之间存在显著相关性。在本研究中,我们的结果显示吸烟与骨量减少之间无显著相关性,这可能与研究对象吸烟年限的长短以及吸烟量的多少有关,但不能否认吸烟与骨量减少相关。所以为了预防和减少中老年人群骨量减低,应当进行戒烟,且越早越好。

目前尚未有证据能够明确饮酒与骨密度之间存在相关性,但过量饮酒被公认为是引起骨质疏松的重要因素之一<sup>[92]</sup>。过量饮酒会导致骨量减少,促使骨质疏松和骨折的发生风险上升<sup>[93]</sup>。酒精对钙和维生素的吸收具有抑制作用,同时还能抑

制维生素 D 的活化,影响成骨细胞的正常生理功能,因此长期大量饮酒可能引起骨量减少。但也有研究表明,适量饮酒对于骨密度增加有促进作用。在本研究中,我们并未证实饮酒与骨量减少之间存在相关性,其原因可能与样本量不足有关,同时还可能与研究对象饮酒量和饮酒年限有关。因此,饮酒与骨量减低之间是否存在关联尚存在争议,需要进一步通过加大样本量进行分析。

## 5.5 高血压

临床统计资料显示,高血压患者中发生骨量减低的情况较多,提示高血压可能与骨量减低之间存在相关性<sup>[94]</sup>。动物实验研究证实,高血压大鼠的骨密度较血压正常大鼠明显降低<sup>[95]</sup>。一项临床大样本研究结果表明,高血压是引发骨折的重要危险因素,其危险性在高血压短期病程( $\leq 3$ 年)和长期病程( $> 6$ 年)中均普遍存在<sup>[96]</sup>。在本研究中,我们的分析结果表明高血压是骨量减低的独立危险因素,与相关研究结果相一致。有学者认为,适量补钙能够促使血钙含量增高和甲状旁腺激素水平降低,从而逆转钙搬家现象,同时对于预防高血压也有一定的积极影响<sup>[97]</sup>。

## 5.6 糖尿病

血糖上升和胰岛素水平降低是糖尿病的主要特征。血糖升高导致糖尿病患者机体产生渗透性利尿,此时钙、镁等离子经肾脏的排泄量上升,引起血钙浓度下降,破骨细胞的活性增加,成骨细胞的活性则受到抑制,上述情况导致骨量减少,这也是糖尿病患者较非糖尿病人群更容易发生骨折的原因。除此之外,成骨细胞表面存在胰岛素受体,胰岛素分泌不足时可引起成骨细胞核酸合成的激素下降,抑制成骨细胞的分化和成熟过程,最终使成骨细胞数量减少且生物学活性下降<sup>[98]</sup>。胰岛素对于 25(OH)D<sub>3</sub> 的合成具有促进作用,而当 25(OH)D<sub>3</sub> 合成量不足时则可能进一步加剧骨矿化障碍。糖尿病肾病中肾小管发生损伤,致使肾小管对钙和磷的重吸收功能下降,25(OH)D<sub>3</sub> 和骨钙素的生成量减少,小肠黏膜对钙的吸收量也下降,骨基质中的胶原蛋白含量减少,给骨钙沉积以及骨的形成造成不利影响、当上述过程持续加剧时,持续大量蛋白尿使得钙磷的排出量增加,最终造成骨量减少<sup>[99]</sup>。在本研究中,我们的分析结果并未发现糖尿病与骨量减低之间

存在相关性，这可能与研究对象的血糖控制有关，此外还可能与个体差异有关。随着现代人生活水平的提高，高能量食物的摄入也较过去明显增多，但运动量却逐渐减少，这使得罹患糖尿病的人数逐年增加。做好血糖控制能够在一定程度上延缓糖尿病及其并发症的发生，对于预防骨量减低也有积极影响，因此控制血糖对于骨质疏松的预防也具有重要意义。

## 5.7 冠心病

冠心病患者动脉硬化能够作为心脑血管病理变化的预测因子，同时还是导致骨组织病变和骨量减少的重要因素，严重时可进展为骨质疏松<sup>[100]</sup>。研究表明，老年人群中低骨密度是冠脉疾病发生的独立危险因素<sup>[101]</sup>。还有报道显示，相较于非骨质疏松人群，骨质疏松患者冠状动脉各支钙化积分和冠脉钙化总积分均显著上升，钙化积分与各部位骨密度呈负相关<sup>[102]</sup>。在本研究中，我们并未证实骨量减低与冠心病之间存在相关性，这可能与患者服用调脂类药物有关，同时也可能与样本量小有关。

## 5.8 动脉硬化

骨量减少与动脉硬化均是中老年人群的常见病，且均与年龄增长相关。部分研究者认为引起骨量减少的许多机制均与动脉硬化的发生机制相同，所以认为骨量流失一部分转移至血管，血管发生钙盐沉积，继而引起血管粥样硬化，而血管钙化程度与骨量减少的严重程度呈正相关。动脉硬化可弥漫至全身，能够同时累积冠状动脉、颈动脉、下肢动脉和其他动脉。除了年龄因素外，骨量减低与动脉硬化还存在许多相关的致病因素，其中包括性别、激素、年龄、基因、民族、种族、生活习惯等。在本研究中，我们发现骨量减低与下肢动脉硬化之间存在相关性。这可能是由于下肢经常活动，继而使得肌肉对下肢动脉血管产生挤压。下肢动脉由于常处于这种高压状态，血管壁容易发生破损、僵硬、钙化等情况，而血管壁钙化可能是由于骨质中的钙转移所引起。下肢动脉发生重度硬化时，骨量减低的发生风险也随之升高，因此有必要对骨密度进行监测，用以筛查有无骨量减少的情况，从而防治骨质疏松引起骨折等其他疾病的风险。目前关于骨量减低与动脉硬化相关的机制尚未完全明确，还需要进行深入探索研究。



综上所述,本研究对临床样本进行分析所得结论对于阐述骨量减低的危险因素以及骨量减低与动脉硬化之间的关系具有一定的意义。我们的研究结果证实性别、年龄、baPWV、ABI 均是骨量减少的影响因素,也是骨量减少的独立危险因素,骨量减低与下肢动脉硬化相关。但本研究存在样本量不足的缺点,由于影响骨量减低的因素多种多样,可能还有许多影响因素并未纳入本研究当中。因此,为了明确骨量减少骨量减低与动脉硬化的相关性,还需扩大样本量做进一步验证。

## 第6章 小结

本研究通过对临床样本进行分析,证实性别、年龄、高血压、baPWV、ABI均是骨量减少的影响因素,也是骨量减少的独立危险因素,骨量减低与下肢动脉硬化相关。本研究的结果表明,对于中老年骨质疏松的患者早期进行周围动脉的评估及检查,及早干预治疗,可能有益于预防动脉硬化的发生。

## 参考文献

- [1]Debiais F . Male osteoporosis: Recommendations to improve its treatment[J]. Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme, 2021, 88(5):105250.
- [2]岳剑宁. 中国骨质疏松症现况及其相关慢性疼痛的社区层面诊治方法[J]. 中国全科医学, 2020, 23(18):2223-2228.
- [3]Lane J M , Serota A C, Raphael B . Osteoporosis: Differences and Similarities in Male and Female Patients[J]. Orthopedic Clinics of North America, 2006, 37(4):601-609.
- [4]Zhang X, Dai Z, Lau E H Y, et al. Prevalence of bone mineral density loss and potential risk factors for osteopenia and osteoporosis in rheumatic patients in China: logistic regression and random forest analysis[J]. Annals of translational medicine, 2020, 8(5):226.
- [5]李丽娟, 别明波, 张宗欣,等. 渐进性抗阻训练对绝经后骨质疏松患者骨密度及骨代谢标记物的影响[J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(1):77-80.
- [6]汤淑女, 尹香君, 余卫, et al. 中国 40 岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4):509-516.
- [7]Cortet B , Dennison E , Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context[J]. Bone, 2020, 143(136):115786.
- [8]Kurth, A. LOCAL BONE TREATMENT IN OSTEOPOROSIS[J]. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2018, 29(Suppl.1):S95-S97.
- [9]Scharla, S, H, et al. A NEW MUTATION IN THE CRTAP GENE ASSOCIATED WITH JUVENILE OSTEOPOROSIS[J]. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2018, 29(Suppl.1):S542-S543.

- [10]Kendler D L , Adachi J D , Brown J P , et al. A scorecard for osteoporosis in Canada and seven Canadian provinces[J]. Osteoporosis International, 2020 32(1):123-132.
- [11]Johnston C B,Dagar M. Osteoporosis in Older Adults[J]. Medical Clinics of North America, 2020, 104(5):873-884.
- [12]Krau S D . Osteoporosis: A Prototype for Orthopedic Degenerative Processes[J]. The Nursing clinics of North America, 2020, 55(2):9-10.
- [13]国家卫生健康委员会官网. 国家卫生健康委发布首个中国骨质疏松症流行病学调查结果[J]. 人口文摘, 2018(11):55-56.
- [14]Chen P, Li Z , Hu Y . Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):1039.
- [15]Saxena Y, Routh S , Mukhopadhyaya A . Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:687037.
- [16]Toni R, Conza G D, Barbaro F, et al. Microtopography of Immune Cells in Osteoporosis and Bone Lesions by Endocrine Disruptors[J].Frontiers in Immunology, 2020, 11:1737.
- [17]Ye X , Jiang H , Wang Y , et al. A correlative studies between osteoporosis and blood cell composition: Implications for auxiliary diagnosis of osteoporosis[J]. Medicine, 2020, 99(26):e20864.
- [18]Moore-Lotridge S N,Ihejirika R,Gibson B,et al.Severe Injury-Induced Osteoporosis and Skeletal Muscle Mineralization:Are these Related Complications?[J]. Bone Reports, 2020, 14(4):100743.
- [19]Cauley J A , Nelson D A . Race, ethnicity, and osteoporosis[J]. Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition), 2021, 1:453-475.
- [20]McClung M R . Denosumab for the treatment of osteoporosis[J]. Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition), 2021, 2:1737-1755.
- [21]Chalitsios C V , Shaw D E , Mckeever T M . Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: Two population-based nested case-control studies[J]. Thorax, 2021, 76:21-28.

- [22]杨双, 肖喜刚. 定量 CT 在骨质疏松症诊断中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(7):1395-1399.
- [23]Salari N,Ghasemi H , Mohammadi L , et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2021, 16(1):609.
- [24]Ebeling P R, Nguyen H H, Aleksova J, et al. Secondary osteoporosis[J]. Endocrine Reviews, 2021, 43(2): 240-313.
- [25]Rinonapoli G , Ruggiero C, Meccariello L , et al. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4):2105.
- [26]张梦妮, 李茂婷, 职心乐,等. 1990-2019 年中国动脉粥样硬化心血管病疾病负担变化及其危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10):1797-1803.
- [27]杨蓝, 周鹏. 上海徐汇枫林社区 OSTA 指数与体重指数对于 65 岁以上老年人骨质疏松的预测效果评价[J]. 当代医学, 2020, 26(23):73-75.
- [28]屈晓龙, 蒋涛, 曹宗锐,等. 骨转换标志物与骨密度预测老年女性骨质疏松性骨折的对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1):31-36.
- [29]陈彩玲, 吴铁, 杨亚军,等. 骨质疏松与动脉粥样硬化:基于 Ox-LDL 的转导作用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6):747-749.
- [30]赵心, 白小涓, 汉雯,等. 绝经后女性雌激素水平与骨质疏松症和动脉粥样硬化风险相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(10):1033-1038.
- [31]Qiu X, Fu Y, Chen J, et al. The Correlation between Osteoporosis and Blood Circulation Function Based on Magnetic Resonance Imaging[J]. Journal of Medical Systems, 2019, 43(4): 1-8.
- [32]吴庆秋, 王雅蓉, 马丽. 颅内动脉粥样硬化与绝经后女性骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2):255-259.
- [33]Lu H S, Schmidt A M, Hegele R A, et al. Annual report on sex in preclinical studies: arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology publications in 2018[J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2020, 40(1): e1-e9.
- [34]Cook M K , Jordan M . Autoimmune Small Fiber Neuropathy Associated With Ehlers–Danlos Syndrome Treated With Intravenous Immunoglobulins[J]. Journal

- of Clinical Neuromuscular Disease, 2021, 22(3):160-163.
- [35]Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The biological role of klotho protein in the development of cardiovascular diseases[J]. BioMed research international, 2018, 2018:5171945.
- [36]Komaba H, Kaludjerovic J, Hu D Z, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation[J]. Kidney international, 2017, 92(3): 599-611.
- [37]陈婷, 毕捷, 曹诚. 胎球蛋白 A/AHSG 的结构与生物学功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(7):636-641.
- [38]薛纯纯, 王拥军, 梁倩倩,等. 健腰密骨片延缓 OPG 基因敲除小鼠椎间盘退变的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(8):8-11.
- [39]Snarski P,Sukhanov S,Yoshida T,et al.Macrophage-Specific IGF-1 Overexpression Reduces CXCL12 Chemokine Levels and Suppresses Atherosclerotic Burden in Apoe-Deficient Mice[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2022, 42(2): 113-126.
- [40]曾生柏, 巨现钦, 许汉进. 原发性骨质疏松发病机制与胰岛素样生长因子关系的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(16): 2491-2494.
- [41]Staff A C, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health[J]. Hypertension, 2010, 56(6): 1026-1034.
- [42]许冬青, 王晓跃, 庄东涛. 血清 25(OH)D<sub>3</sub>,hs-CRP 及 Hcy 水平与老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(2):256-258.
- [43]Dekker M, Waissi F, Silvis M J M, et al. High levels of osteoprotegerin are associated with coronary artery calcification in patients suspected of a chronic coronary syndrome[J]. Scientific reports, 2021, 11(1): 1-10.
- [44]Pal S,Singh M,Porwal K, et al. Adiponectin receptors by increasing mitochondrial biogenesis and respiration promote osteoblast differentiation: Discovery of isovitexin as a new class of small molecule adiponectin receptor modulator with potential osteoanabolic function[J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 913: 174634.

- [45]刘欣、闫凯、翟昌明、马重阳. 植物类雌激素对动脉粥样硬化保护作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10):1182-1188.
- [46]郭甦, 聂磊, 陈文龙. 高血压肾病患者血清甲状旁腺激素与大动脉僵硬度关系研究[J]. 吉林医学, 2021, 042(005):1050-1053.
- [47]单鹏飞, 伍贤平, 廖二元,等. 女性甲状旁腺激素和骨密度的关系[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3):213-214.
- [48]Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling[J]. European journal of cancer care, 2017, 26(6): e12740.
- [49]Bando H. Anti-aging medicine needs adequate perspectives including sarcopenia, dynapenia, arteriosclerosis, insulin resistance, and protein intake[J]. International Medicine, 2020, 2(6): 327-329.
- [50]史丽, 任卫东, 王立坤,等. 老年男性糖尿病患者骨质疏松与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2022, 19(18):20-23.
- [51]董磊. MRI 技术定量评价在骨质疏松症的应用进展[J]. 实用放射学杂志 2021, 37(12):2095-2098.
- [52]罗霞, 雷利, 唐梦芹. 老年性骨质疏松症 CT 骨密度在中西医结合治疗后的效果分析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(20):165-166.
- [53]蔡志岳, 胡显芳, 陈利群, et al. 不同分期慢性肾脏病患者骨质疏松与心血管钙化的横断面调查[J]. 四川大学学报: 医学版, 2021, 52(2):334-339.
- [54]吴文哲, 李跃华, 李小玲,等. 绝经后骨质疏松症与踝臂脉搏波传导速度的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(7):1251-1252.
- [55]Hainc N , Mannil M , Anagnostakou V , et al. Deep learning based detection of intracranial aneurysms on digital subtraction angiography: A feasibility study[J]. The neuroradiology journal, 2020, 33(4):311-317.
- [56]Kawaguchi M , Kato H , Hatano Y , et al. Magnetic resonance imaging findings of extrauterine high-grade serous carcinoma based on new pathologic criteria for primary site assignment:[J]. Acta Radiologica, 2021, 62(5):687-694.
- [57]Park K S , Yoo J I , Kim H Y , et al. Education and exercise program improves osteoporosis knowledge and changes calcium and vitamin D dietary intake in community dwelling elderly[J]. BMC Public Health, 2017, 17(1):966.

- [58]王亚丽, 张乌云. 探讨老年人骨质疏松与动脉硬化风险之间的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3):346-349.
- [59]Mo L, Ma C, Wang Z, et al. Integrated Bioinformatic Analysis of the Shared Molecular Mechanisms Between Osteoporosis and Atherosclerosis[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 950030.
- [60]黄喜顺, 邱耀辉, 吴义森,等. 中老年人骨质疏松与颈动脉硬化斑块形成的关系初探[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(26):2921-2923.
- [61]陈雯, 郭进, 颜晓东,等. 老年人骨质疏松与动脉硬化的关系[J]. 临床荟萃, 2004, 19(5):252-254.
- [62]范东伟, 陈仲强, 王宏宇. 骨质疏松症和动脉硬化关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(2):99-103.
- [63]刘杰, 苗懿德. 老年人动脉硬化与骨质疏松关系的初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(4):323-325, 294.
- [64]Bauer D C, Mundy G R, Jamal S A, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials[J]. Archives of internal medicine, 2004, 164(2): 146-152.
- [65]Leutner M, Matzhöld C, Bellach L, et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2019, 78(12): 1706-1711.
- [66]李国新, 袁忠治, 温健, 等. 口服及静脉应用双磷酸盐治疗绝经后的骨质疏松临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(9): 988-990.
- [67]Casula M, Olmastroni E, Galimberti F, et al. Association between the cumulative exposure to bisphosphonates and hospitalization for atherosclerotic cardiovascular events:A population-based study[J]. Atherosclerosis, 2020, 301: 1-7.
- [68]Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: current concepts[J]. Joints, 2018, 6(02): 122-127.
- [69]Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, et al. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options[J]. EXCLI journal, 2020, 19: 1017-1037.



- [70]洪盾. 骨质疏松性骨折的治疗[C]// 2013 年浙江省医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会学术年会暨国家级骨质疏松症和骨质疏松性骨折诊治进展专题研讨会.
- [71]Gill N, Leng Y, Romero R, et al. The immunophenotype of decidual macrophages in acute atherosclerosis[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2019, 81(4): e13098.
- [72]徐勇灵, 高雪峰, 陈守超,等. 广州市 20~69 岁女性肥胖风险、骨质疏松以及动脉硬化评估分析[C]// 2015 第十届全国体育科学大会论文摘要汇编(三). 2015.
- [73]Shaffer J R, Kammerer C M, Rainwater D L, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: the San Antonio Family Osteoporosis Study[J]. Calcified tissue international, 2007, 81(6): 430-441.
- [74]史丽, 任卫东, 王立坤,等. 老年男性糖尿病患者骨质疏松与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2022, 19(18):20-23.
- [75]浦祥玲, 裴林林, 朱奇志,等. 唑来膦酸对绝经后骨质疏松伴动脉粥样硬化患者血脂水平、颈动脉 IMT 和斑块相关指标的影响[J]. 江苏医药, 2020, 46(7):724-727.
- [76]汪弢, 卢辉和, 盛臻强,等. 骨质疏松症与冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(6):118-121.
- [77]郭凤艳, 王晓薇, 蒋世峰,等. 老年男性骨质疏松病人骨代谢标志物与心脑血管疾病相关性的研究[J]. 实用老年医学, 2020, 34(6):601-604.
- [78]江启钦, 蔡梁椿, 李琪. 中老年男性骨量减低与动脉硬化的相关性分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2010, 4(4):233-234.
- [79]华琦. 解读《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)(一) 高血压诊疗新进展[J]. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4(2):85-88.
- [80]Null W, Organization W, Isohwg W. Definition, diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation: Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1998, 15( 7):539.
- [81]Antman E M, Anbe D T, Armstrong P W, et al. ACC/AHA guidelines for the

- management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction).[J]. ACC Current Journal Review, 2004, 13( 11):20-21.
- [82]赵全明. 最新心肌梗死定义解读[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2008, 2(11):1282-1286.
- [83]赵国阳, 王波, 陈志平,等. 中老年骨量异常人群血清骨代谢生化指标与 FRAX 骨折风险相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9):1282-1286.
- [84]余博飞. 肌少—骨质疏松症与单纯骨质疏松症患者 microRNAs 差异表达谱分析[D]. 福建医科大学, 2019.
- [85]茆静芳, 章秋, 胡红琳. 颈动脉硬化与骨骼肌指数对中老年人骨密度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11):2348-2351.
- [86]刘菊, 雷映红, 陈辉,等. 老年骨质疏松患者血清 Klotho 蛋白水平及 Klotho G395-A 基因多态性与骨质疏松性骨折的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17):3737-3739.
- [87]边平达, 陈锦平. 80 岁以上高龄老年骨质疏松症的规范诊治和注意事项[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6):757-760,768.
- [88]张蕊馨, 谢晖, 蔡维维,等. 社区老年人骨量减少患病率及影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(6):52-55.
- [89]陈燕, 宋廷霞, 何小芬,等. 西宁地区 1373 例正常体检人群骨密度及 BMI 指数的相关性分析[J]. 高原医学杂志, 2020, 30(1):39-41.
- [90]Gao Q,Hu K,Yan C,et al. Associated factors of sarcopenia in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4291.
- [91]陈一萍, 李芳渊, 楼晓君,等. 老年男性吸烟与骨转换标志物、骨密度和骨质疏松性骨折风险的关系[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1):15-17.
- [92]王芸, 史晓林, 刘康,等. 饮酒对骨密度影响的 Meta 分析[J]. 中医正骨, 2019, 31(9):20-25.

- [93]张颖, 齐云, 裴育. 大量饮酒对成年男性骨密度影响的回顾性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(2):150-151.
- [94]郭慧琴、张瑞、解惠玉、喻晓敏、陈继舜、杨汉东. 中老年人骨密度与 H 型高血压及糖脂指标的相关分析[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(6):373-377.
- [95]黄勤勤, 季峰, 钟佰强,等. 高脂饮食通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号介导对骨质疏松大鼠骨密度和骨修复的负面影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12):1779-1783.
- [96]黄仙兰, 简建凤. 老年高血压患者髋部骨折围手术期血压的护理对策分析[J]. 心血管病防治知识:学术版, 2021, 11(13):83-85.
- [97]熊兰、凡子莲、李夏、李超、赵浚灏. 血清钙水平降低作为高血压性脑出血患者不良预后的危险因素[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4):498-500.
- [98]王娜, 刘畅, 刘斯静,等. 胰岛素受体底物 1 对成骨细胞分化的影响及机制[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(10):1130-1135.
- [99]党乐, 邢蒙. D 二聚体和 25-(OH)D<sub>3</sub> 联合检测在 2 型糖尿病肾脏病中的应用价值[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(1):102-103.
- [100]王志敏, 张颖辉, 闫昱杉,等. 郑州中老年居民冠心病与骨质疏松性骨折的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(1):16-22.
- [101]李娜, 张娟娟, 付智鹏. 老年冠心病患者冠状动脉钙化评分与骨密度及 FRAX 的关系[J]. 江苏医药, 2021, 47(3):260-263.
- [102]汪弢, 卢辉和, 盛臻强,等. 骨质疏松症与冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(6):118-121.

## 作者简介及在学期间所取得的科研成果

### 作者简介:

张冬青,女,汉族,1976年6月20日出生于吉林省长春市,2000年毕业于北华大学临床医学专业,2000年8月至今工作于吉林省一汽总医院,2016年攻读吉林大学白求恩第一医院硕士学位。

### 研究成果:

张冬青,张尉华.依洛尤单抗注射液治疗冠心病合并高脂血症患者的临床观察[J].中国卫生标准管理,2022,13(15):140-144.

## 致 谢

时光荏苒，岁月如梭，转眼间就来到了毕业论文完成之时，首先我要向我的导师张尉华教授致以最衷心的感谢，感谢张老师在我学习过程中给予的耐心指导和鼓励，在张老师这里我更加体会到了传道授业解惑者的伟大和不平凡，他精湛的医术、严谨的工作态度、无私的奉献精神，深深的感动了我，激励着我以老师为榜样，在医学的道路上不断提升自己。同时还要感谢我的家人，你们的支持坚定了我前行的信心，让我在完成本职工作之余，能够有时间和精力完成学业。

最后感谢各位专家教授，在百忙之中对论文提出宝贵意见及参加我的论文评审和答辩。

感恩遇见，愿山河无恙、人间皆安；祝老师、同事们生活美好、工作顺利。谢谢大家！